UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1934-1935 N° 46

Contribution à l'Etude

du

Venin de Cobra

dans le traitement

des tumeurs et des algies cancéreuses

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1935

PAR

Jacques Miffre

Ancien externe des Hôpitaux - Diplômé de médecine légale

MEMBRES DU JURY... MM DUCUING, *Président.*
MIGINIAC,
SOULA, } *Assesseurs.*
SOREL R.,
CALVET, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU SUD-OUEST
6, RUE SAINTE-URSULE, 6
—
1935

Contribution à l'Etude du Venin de Cobra dans le traitement des tumeurs et des algies cancéreuses

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1934-1935 N° 46

Contribution à l'Etude

du

Venin de Cobra

dans le traitement

des tumeurs et des algies cancéreuses

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1935

PAR

Jacques Miffre

Ancien externe des Hôpitaux - Diplômé de médecine légale

MEMBRES DU JURY.... MM DUCUING, *Président.*
MIGINIAC, SOULA, SOREL R., *Assesseurs.*
CALVET, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU SUD-OUEST
6, RUE SAINTE-URSULE, 6

1935

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN..... BARDIER.

ASSESSEUR..... DAMBRIN.

DOYEN HONORAIRE. MM. ABELOUS.

PROFESSEURS HONORAIRES. MM. MOSSE. SAINT-ANGE. BRAEMER. BEZY. MARIE. MOREL. TAPIE. AUDEBERT.

PROFESSEURS

Anatomie	MM. VALLOIS
Histologie et Embryologie	ARGAUD.
Anatomie pathologique	TAPIE (J.)
Pathologie générale et expérimentale	BARDIER.
Bactériologie	RISPAL.
Pathologie interne	SERR.
Thérapeutique	Mlle CONDAT.
Hygiène et médecine préventive	LAFFORGUE.
Médecine légale	SOREL (E.)
Clinique médicale	DALOUS, LAPORTE.
Clinique chirurgicale et gynecologique	MERIEL.
Clinique chirurgicale	DAMBRIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	CAUBET.
Clinique médicale infantile et puériculture	BAYLAC.
Clinique de neurologie et psychiâtrie	RISER.
Clinique ophtalmologique	GORSE.
Physique biologique et médicale	ESCANDE.
Chimie et Toxicologie	MOOG.
Pharmacie	RIBAUT.
Hydrologie	ROQUES.
Clinique des voies urinaires	MARTIN.
Oto-rhino-laryngologie	ESCAT.
Botanique et matière médicale	MAURIN.
Clinique obstétricale	GARIPUY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie topographique	MM. DIEULAFÉ.
Physiologie	SOULA.
Chimie	VALDIGUIÉ.
Chirurgie	DUCUING.
Anatomie	MIGINIAC.
Histoire naturelle pharmaceutique	CLERMONT.
	MARTIN-SANS.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GARIPUY.
Obstétrique	ESTIENNY.
Chimie pathologique	VALDIGUIÉ.
Pharmacologie	SOULA.
Chimie minérale	VALDIGUIÉ.
Cryptogamie	MARTIN-SANS.
Zoologie	VALLOIS.
Stomatologie	CADENAT.
Physique pharmaceutique	BUGNARD.
Chimie organique	BRUSTIER.
Dermatologie et syphiligraphie	CHATELLIER.
Législation pharmaceutique	MAURIN
Botanique	MARTIN-SANS.
Parasitologie et Microbiologie	DELAS
Physiologie	BOUISSET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Histologie	MM. CALVET.
Médecine	SENDRAIL. SOREL R. MOREL L.
Chirurgie	LEFEBVRE.
Pharmacie	BOULARAN.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	FLORENCE.
Physique médicale	BRUSTIER.
Secrétaire de la Faculté	BUGNARD.
	RENARD

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 mai 1891)

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ce travail est dédié :

A MON PÈRE LE DOCTEUR CH. MIFFRE

A MA MERE

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUCUING

Chirurgien-Chef des Hôpitaux

Directeur du Centre Anticancéreux de Toulouse

Qui a bien voulu inspirer et guider ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude et de notre profond attachement.

A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur MIGINIAC

Professeur de Pathologie externe

Monsieur le Professeur SOULA

Professeur de Physiologie

Monsieur le Professeur agrégé R. SOREL

Monsieur le Professeur agrégé CALVET

Respectueux hommage.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

ET DES HOPITAUX

A MES AMIS

INTRODUCTION

Quand notre maître le Professeur Ducuing, directeur du Centre anticancéreux de Toulouse, nous fit l'honneur de nous confier l'étude de l'action du venin de cobra sur les tumeurs et les algies cancéreuses il nous recommanda de limiter notre expérimentation à un petit nombre de cas bien observés, et il nous conseilla également la plus grande prudence dans l'interprétation des résultats obtenus. Chaque année, en effet, un grand nombre de méthodes destinées à guérir ou à améliorer les cancers tombent dans l'oubli malgré leurs nombreuses références, références dues le plus souvent à des auteurs sincères mais trop enthousiastes.

Nous rapportons dans notre thèse dix observations inédites ; huit personnelles et deux dues à l'obligeance du docteur Noguès. Nous avons étudié pour chacune d'elles l'action du venin sur la douleur, sur la tumeur et sur l'état général. Nous inspirant des travaux de Dodel et Piton sur le pouvoir diurétique et hématopoïétique du bouillon de peau de vipère et de ceux de Laignel-Lavastine sur l'action hypotensive du venin de cobra ; nous avons noté, toutes les fois que cela nous a été possible les modifications de la diurèse, de la glyce-

mie, de l'azotémie, de la formule sanguine et de la tension artérielle, survenues au cours du traitement.

Le plan de notre travail sera le suivant :

I. — Historique.

II. — Le cobra et son venin.

III. — Action du venin de cobra *in vivo* et *in vitro*.

IV. — Action du venin de cobra sur le cancer spontané et greffé de la souris.

V. — Solutions et doses de venin employées en thérapeutique humaine. Modes d'injection. Précautions à prendre. Accidents possibles. Indications et contre-indications.

VI. — Résultats obtenus en thérapeutique humaine.

VII. — Observations.

VIII. — Etude des observations.

IX. — Conclusions.

HISTORIQUE

L'emploi des animaux venimeux dans un but thérapeutique par tous ceux qui, à des titres divers, exercèrent l'art de guérir, remonte à la plus haute antiquité.

Les serpents subirent, au cours des âges, toutes sortes de préparations. « Broyés vivants et mis en cataplasmes, desséchés et pulvérisés, empalés et exposés au feu du brasier, fondus au bain-marie pour en retirer la graisse, qui passait pour faciliter l'accouchement, ils ont servi en élixirs, potions, pilules, onguents, emplâtres, huiles essentielles, associés en général à d'autres substances, pour constituer des drogues complexes qui devaient guérir tous les maux. » (Phisalix).

La formule la plus célèbre fut la thériaque, créée par Mithridate et parachevée par Andromacus, médecin de Néron; elle ne contenait pas moins de soixante corps parmi lesquels de la poudre de vipère et ne fut rayée définitivement du Codex qu'en 1908.

A côté de la thériaque il faut citer le benzoarn animal, l'emplâtre de Vigo, l'orviétan qui étaient à base de poudre et de graisse de vipère.

Il faut savoir cependant qu'aucune de ces préparations ne contenaient en réalité de venin, car

avant de dessécher la vipère pour la réduire en poudre on l'écorchait et on lui coupait la tête et la queue.

Après avoir connu la faveur des empiriques et des savants officiels, les serpents, définitivement rayés de la pharmacopée, ne furent plus considérés que comme des ennemis; on ne s'occupa d'eux que pour se préserver de leurs morsures et Viaud Grand-Marais, en 1886, exprimant l'opinion générale écrivait : « Nul profit thérapeutique n'a encore été tiré des venins et l'homme n'a utilisé cet agent puissant que comme instrument de destruction et de mort. »

Seuls les homéopathes continuèrent à employer les venins pour lutter contre certaines douleurs d'origine nerveuse, contre l'angine diphtérique, la gangrène, les ictères, la pneumonie.

De nos jours nombreux sont ceux qui cherchent à se servir des venins dans un but bienfaisant.

En 1914, le Professeur Calmette et Métzie utilisèrent le venin de cobra dans le traitement de l'épilepsie, méthode reprise en 1930 par le professeur Claude et Tinel non seulement dans l'épilepsie, mais encore dans la sclérose en plaques et la démence précoce.

En 1919, Bouché et Hustin, de Bruxelles, avaient recours au venin de cobra pour provoquer un choc vaso-trophique.

En 1933, S. M. Pech et M. A. Goldberger, pro-

posaient de traiter certains états hémorragiques par le venin d'ansitrodon piscivorus.

En 1934, Dodel et Piton reprenant les travaux de Billard remontant à 1913, employaient le bouillon de peau de vipère pour diminuer les douleurs des cancéreux, faire régresser leurs tumeurs et augmenter leur diurèse.

Enfin, depuis 1930, Monalesser de New-York et Taguet de Paris, dans le service du Professeur Gosset, utilisent le venin de cobra dans la lutte contre les algies et les tumeurs malignes.

Le docteur Monalesser ayant appris qu'un lépreux, de l'île de Cuba, mordu par une parentule avait vu ses douleurs disparaître, traita une névralgie secondaire à un lympho-sarcome de l'amygdale, d'abord avec du venin de crotale, puis, sur les conseils de Calmette, avec du venin de cobra moins hémolytique et plus neurotoxique. Non seulement les douleurs s'amendèrent, mais les auteurs constatèrent une diminution de volume de la tumeur amygdalienne, avec disparition des ganglions sous-maxillaires. Cette amélioration se maintint pendant deux ans, et le malade mourut, non du fait de son néoplasme, mais à la suite d'une opération sur la prostate.

Cette observation est à la base de la cobrathérapie, sujet de notre thèse.

LE COBRA ET SON VENIN

I. — Le cobra

Le cobra est un colubridæ protéroglyphe de la variété élapiné et du genre naja.

On le rencontre en Asie et en Afrique ; dans l'Inde il fait plus de vingt mille victimes humaines par an. La taille du cobra varie ordinairement entre un mètre cinquante et deux mètres ; son corps cylindrique, allongé, terminé par une queue pointue, est recouvert d'écailles disposées obliquement, en quinze à vingt-cinq rangées et dont la coloration va du gris cendré au noir, avec des teintes plus claires sur le ventre et des reflets jaunes d'or sur la tête. Les principales variétés de cobra sont :

En Afrique, le Naja du Cap ou Naja Flava, et le Naja Haje ou aspic de Cléopâtre.

En Asie, le Naja Bengarus ou cobra royal qui peut avoir quatre mètres de long et le naja tripudians ou cobra capel dénommé par les psylles serpent à lunettes à cause des dessins qu'il porte sur la portion dilatable de son cou.

Pour capturer les cobras, entreprise délicate et dangereuse, le meilleur moyen est de leur fixer brusquement le cou tout près de l'occiput avec

une petite fourche à deux pointes et de saisir alors l'animal immédiatement derrière la tête pour l'empêcher de se retourner et de mordre.

Une fois prisonnier le cobra refuse toute nourriture et il faut le gaver tous les quinze jours ; mais placé dans un lieu suffisamment chaud et humide, il supporte assez bien sa captivité.

Les dents venimeuses ou crochets sont les dents antérieures du maxillaire supérieur; elles présentent sur leur face antérieure une gouttière ouverte par où s'échappe le venin ; pour le recueillir on s'adresse, soit à des animaux chloroformés, soit à des animaux non endormis, auxquels on fait mordre un verre, soit à des animaux morts dont on exprime les parotides.

II. — Le venin de cobra : son aspect, sa composition. Action des agents physiques et chimiques sur le venin

Le venin de cobra, élaboré dans des glandes de structure semblable aux glandes salivaires, se présente à l'état frais sous forme d'un liquide sirupeux, jaune citrin, sans odeur ni saveur. Desséché rapidement dans le vide, ou dans un dessicateur à chlorure de calcium, il se concrète en lamelles translucides comme de l'albumine et prend un aspect cristalloïde. Il se redissout dans l'eau avec facilité et reprend toute sa toxicité.

Le venin de cobra est constitué par un mélange

en proportions variables de substances protéiques, de mucus, de débris épithéliaux, de matières grasses, de sels (chlorure et phosphate de chaux, d'ammoniac, de magnésie) avec 65 à 85 % d'eau. Son analyse élémentaire, d'après H. Amstrong donne :

Carbone	43,04 %
Hydrogène	7 %
Azote	12,45 %
Soufre	2,50 %
Zinc	traces

Cendres en petite quantité.

Mais bien plus difficile est de déterminer la nature des matières albuminoïdes. Ce qui est certain, c'est que le poison de cobra n'est pas alcaloïdique ; on le range dans la catégorie des poisons de composition inconnue, qu'on a dénommés toxalbumines et qu'on rencontre chez quelques animaux (scorpions, tarentules, abeilles), chez quelques germes microbiens (bacilles diphtériques, tetaniques (1) et qui n'ont jamais pu être isolés à l'état pur.

D'après M. Rousseau, le venin de cobra est un complexe dans lequel préexistent dix substances aux propriétés différentes qui sont, par ordre d'importance :

Une neurotoxine.

Une phosphodiastase (ferment jouant un rôle dans la lyse cellulaire).

Une bactériolysine.

Une cytolysine (en faible quantité).

Une hémolysine (en faible quantité).

(1) Chez quelques végétaux (lupin jaune, ricin).

Une diastase protéolytique.

Une hémorrhagine (en faible quantité).

Une thrombase (en faible quantité).

Une kinase (ferment nécessaire à la digestion du serpent ; mais n'exerçant son action protéolytique qu'en présence de suc pancréatique).

Du zinc (agissant comme catalyseur à la dose de 0,000006 par unité souris).

Certains agents physiques ou chimiques agissent sur le venin pour diminuer sa toxicité ; les solutions sont plus sensibles que le venin desséché.

Les radiations ultra-violettes, les émanations de radium détruisent rapidement le venin, par contre il est assez résistant à la chaleur et ne commence à s'atténuer qu'à 65°. L'alcool, l'éther, le chloroforme, les alcalis caustiques, les acides forts, les sels d'argent et d'or à une concentration supérieure à 1 % (Calmette, Frayer), l'iode, l'iodure de potassium, la liqueur de Gram, l'hyposulfite de chaux, font perdre au venin une partie de sa puissance.

De ces remarques il résulte un certain nombre de précautions à prendre quand on pratique les injections : ne jamais employer la teinture d'iode pour la désinfection de la peau, ne jamais donner au malade, durant le traitement, des sels d'or ou d'argent, des sels radioactifs, de l'iode ou des iodures. L'alcool et l'éther, par suite de leur évaporation rapide, peuvent être employés comme désinfectant local.

ACTION DU VENIN DE COBRA IN VIVO ET IN VITRO

1. — Action in vivo : a dose mortelle et a dose inframortelle

Dès la morsure le sujet ressent une violente douleur à laquelle fait suite une hypoesthésie, comme l'a noté Calmette dans une auto-observation remontant à 1901. Un œdème rosé extensif se développe rapidement, tandis que la sérosité sourd aux orifices de la morsure.

Au bout d'une demi-heure apparaît de la somnolence, avec fléchissement des jambes qui oblige à se coucher un sujet dont la conscience n'est nullement obnubilée. Bien que la température et le fonctionnement cardiaque demeurent sensiblement normaux, la face devient livide, des nausées et des vomissements apparaissent tandis que la respiration est de plus en plus brève. La mort survient, par asphyxie, deux à sept heures après l'inoculation du venin. Le cœur continue à battre longtemps après l'arrêt de la respiration.

Tous ces symptômes traduisent l'atteinte du système nerveux par la neurotoxine, l'élément le plus actif du venin de cobra. C'est la substance

grise qui est électivement touchée, l'arrêt de la respiration est dû à l'atteinte du bulbe et des origines du pneumogastrique.

Dans l'envenimation à dose mortelle, l'action sur le cœur et le sang est peu importante. Calmette, en 1892, a montré que l'injection de venin, dans le muscle et dans les cavités du cœur, à l'aide d'une pipette capillaire, ne modifie pas la régularité des contractions cardiaques, jusqu'à ce que l'intoxication bulbo-médullaire ait eu le temps de se produire. Ce même auteur n'a pu saisir, sous le microscope, aucun changement dans la constitution des hématies pendant l'envenimation.

Si le venin est injecté à dose inframortelle, il provoque dans les jours et les semaines qui suivent des modifications de la formule sanguine comme l'a vu Royer après avoir injecté 4 milligrammes de venin à des chiens de 10 kilogrammes. Ces animaux présentèrent une anémie de 2.500.000 hématies par millimètre cube, tandis que le nombre des globules blancs augmentait, cette augmentation portant surtout sur les polynucléaires acidophiles et neutrophiles.

A dose inframortelle le venin a également un pouvoir hypotensif qui a été mis en évidence par les travaux de Laignel-Lavastine, Lise Wurmser et N.-T. Koressios. Les conclusions de ces travaux sont les suivants :

1° Après injection de venin de cobra, baisse de la tension artérielle;

2° Après suppression du vague par vagotomie double, ou injection d'atropine, et injection consécutive de venin de cobra, persistance de cette baisse de la pression artérielle ;

3° Après injection d'adrénaline et injection consécutive de venin de cobra, diminution de l'hypertension due à l'adrénaline.

L'abaissement de la pression artérielle relève d'une action directe du venin de cobra sur les fibres nerveuses péri-artérielles. D'après Laignel-Lavastine c'est cette action hypotensive qui explique la fonte des œdèmes cancéreux qu'il a obtenue par la cobrathérapie.

II. — Action in-vitro

Le venin de cobra a un pouvoir hémolytique, protéolytique, anticoagulant, cytolytique, diastasique, bactériolytique.

a) Le pouvoir hémolytique. — Le venin provoque l'hémolyse, mais seulement en présence du sérum. Des études de Delezene et Ledebt il résulte que l'action hémolytique du venin doit être considérée comme une action diastasique libérant, aux dépens du sérum, une hémolysine, la lysocithine, qui est l'agent immédiat de l'hémolyse. Le zinc participe à l'hémolyse comme catalyseur.

b) Le pouvoir protéolytique. — Le pouvoir protéolytique du venin ne se traduit qu'à dose très

élevée, mais alors il peut dissoudre les endothéliums vasculaires et parfois les tissus musculaires (Flexner, Noguchi, Delezene, Noc). Il se produit une hydrolyse des matières albuminoïdes et cette hydrolyse va jusqu'à la formation d'albumoses, mais jamais jusqu'à celle de peptones.

A dose thérapeutique le pouvoir protéolytique du venin est faible.

c) Le pouvoir anticoagulant. — Le pouvoir anticoagulant vient de l'action protéolytique du venin qui est dans ce cas une action fibrinolytique.

d) Le pouvoir cytolytique. — Le pouvoir cytolytique du venin de cobra provient des cytolysines qui rentrent dans sa composition et qui, comme l'ont montré Flexner et Noguchi, sont capables de dissoudre in-vitro un grand nombre de cellules, mais ces cytolysines ne se trouvent dans le venin qu'en quantité minime.

e) Pouvoir diastasique. — Le pouvoir diastasique permet au venin de coaguler le lait, d'invertir le saccharose et de suppléer en grande partie au suc gastrique pour la digestion du serpent.

f) Pouvoir bactériolytique. — Le pouvoir bactériolytique expliquerait le rôle qu'on a voulu faire jouer au venin dans la désinfection de certaines ulcérations.

ACTION DU VENIN DE COBRA SUR LE CANCER SPONTANÉ ET GREFFÉ DE LA SOURIS

L'étude expérimentale de l'action du venin de cobra sur les greffes cancéreuses et l'adéno-carcinome spontané de la souris a été faite par Calmette, Saenz et Costil au cours de trois séries d'expériences dont nous croyons utile de donner un résumé.

I. — *Première série d'expériences*

A) Les auteurs étudièrent d'abord l'action thérapeutique du venin :

Six souris furent greffées avec une souche cancéreuse particulièrement virulente, provenant d'un adéno-carcinome spontané de la mamelle.

Deux non traitées moururent 28 et 30 jours après la greffe.

Deux traitées à partir du 13e jour par dix injections de 0 mg. 001 de venin, pratiquées à 48 heures d'intervalle et à distance de la greffe,

moururent au bout de 34 à 45 jours avec de grosses tumeurs.

Chez les deux dernières, traitées par des injections intra-tumorales de 0 mg. 001 de venin, il se produisit après la 8e injection un ramollissement et un affaiblissement des tumeurs qui s'ulcérèrent et laissèrent échapper une substance d'aspect granuleux constituée, à l'examen microscopique, par des placards de substance nécrotique enserrant des cellules en état de dégénérescence hyaline, sans éléments microbiens colorables. Après la 11e injection les tumeurs disparurent complètement, mais les souris périrent d'infection secondaire un mois et demi après les greffes.

Les injections de venin de cobra faites intra-tumorales avaient donc eu une action curative sur les tumeurs tandis que les injections à distance n'avaient fait que ralentir leur marche.

B) Calmette et ses collaborateurs recherchèrent également si le venin de cobra avait un pouvoir vaccinant. Sur vingt souris dix reçurent, en 40 jours, 20 injections de 0 mg. 001 de venin, soit au total deux doses mortelles par souris.

Quatre souris non inoculées et quatre inoculées avec du venin furent greffées avec une souche cancéreuse le 23 avril 1933. Les huit souris moururent au bout de trente à quarante jours avec des tumeurs semblables.

Le venin de cobra ne semble donc pas avoir une action immunisante.

C) Les auteurs recherchèrent enfin l'action possible du venin sur les greffons. Ceux-ci furent alors trempés dans des solutions de venin avant d'être introduits sous la peau des souris. Ils se développèrent normalement. Le venin n'avait donc eu aucune action sur les greffes.

II. — *Deuxième série d'expériences*

A) Sur dix souris cancérisées :

Trois, servant de témoins, ne furent pas traitées et moururent au bout de 35 à 40 jours.

Trois reçurent des injections intra-tumorales de 0 mg. 001 de venin. De ces trois souris :

Une mourut au début du traitement à la suite d'une infection secondaire.

Les deux autres, après dix-huit jours de traitement virent leurs tumeurs se résorber sans s'ulcérer; 95 jours après la greffe ces deux souris étaient en bonne santé, cependant chez l'une d'elles on percevait au lieu d'inoculation de la greffe et du venin un petit nodule dur, roulant sous le doigt.

B) Chez une souris, ayant un adéno-carcinome spontané, dix injections intra-tumorales de 0 mg. 001 de venin amenèrent une véritable fonte de la tumeur ; malheureusement l'animal fut emporte par une septicémie à bacilles de Friedlander avant la fin de l'observation.

C) Chez une autre souris ayant deux tumeurs, une seule fut traitée par des injections intra-tu-

morales du venin. On remarqua après la mort, survenue au bout de 12 jours, une différence très nette entre les deux tumeurs.

III. — *Troisième série d'expériences*

Sur six souris greffées avec un adéno-carcinome :

Deux furent laissées sans traitement.

Deux furent traitées par des injections intra-tumorales de sérum physiologique.

Deux reçurent des injections intra-tumorales de venin.

Les quatre premières moururent en même temps, tandis que chez les deux dernières les tumeurs se résorbèrent au bout de 22 jours. A l'autopsie d'une de ces souris, qui fut sacrifiée, on trouva un nodule gros comme une tête d'épingle dont l'examen microscopique ne révéla qu'un agglomérat de cellules sphacellées.

Calmette, rapportant ces observations à la séance du 17 juillet 1933 de l'Académie des Sciences, concluait : « Il est donc indiscutable que le venin de cobra exerce sur l'adéno-carcinome spontané et greffé de la souris un effet curatif. Injecté dans la tumeur elle-même à doses répétées, correspondant chacune au dixième de la dose mortelle, il provoque la fonte du tissu carcinomateux et son élimination à l'extérieur ou sa résorption totale en 15 à 20 jours ».

Mais il ne manquait pas d'ajouter : « Il ne saurait s'agir d'en déduire que ce qui réussit à guérir l'adéno-carcinome de la souris doit réussir à guérir les cancers humains qui sont de nature très différente, infiniment complexe et variée ».

Comment peut-on expliquer l'action du venin de cobra sur les tumeurs ? La lyse tumorale semble toujours due à la phosphodiastase du venin qui, au contact de la lécithine de la cellule cancéreuse, donne une lysocithine qui est cytolytique.

Normalement le cholestérol s'oppose à la lyse cellulaire. Quelles sont les raisons de sa non-intervention ? D'après Rousseau trois hypothèses peuvent être envisagées :

A) Ou bien les proportions pondérales de cholestérol, bien qu'elles soient élevées dans les cellules néoplasiques, sont insuffisantes pour inhiber la lysocithine.

B) Ou bien cette cholestérine, dont nous ignorons la forme chimique sous laquelle elle se trouve dans la cellule, est moins à l'état libre qu'à l'état d'oléates et nous savons que sous cette forme elle ne présente pas de propriétés anti-cytolytiques.

C) Ou bien la cholestérine existe dans la cellule cancéreuse dans un état dégradé qu'expliquerait la présence de corps œstrogènes (prolans A) et sous cette forme la molécule de cholestérine ne pré-

senterait qu'un pouvoir anti-cytolytique très faible. Ces corps œstrogènes, dont la présence en proportion élevée a été signalée, dérivent du cholestérol par deshydrogénation, acte chimique que l'organisme peut facilement accomplir.

SOLUTIONS DE VENIN DE COBRA ET DOSES EMPLOYEES EN THERAPEUTIQUE

Modes d'injection, Précautions a prendre, Accidents possibles, Indications et Contre-Indications.

Le Docteur Monalesser avait utilisé tout d'abord des solutions glycérinées de venin dont la composition nous est inconnue. Sur les conseils de Calmette, le Docteur Taguet employa les solutions aqueuses et prépara des ampoules contenant 1/10° de milligramme de venin par centimètre cube. Mais pour une quantité donnée de venin, la toxicité varie avec chaque échantillon. C'est pour obvier à cet inconvénient, que Dumatras réalisa un dosage physiologique en unités souris (U. S.). L'unité souris est la dose minima toxique capable de tuer en moins de sept heures une souris blanche de 25 grammes.

Actuellement les laboratoires de la Cobra-toxine livrent le venin de cobra en ampoules de un demi-centimètre cube, titrées de 5 U. S. en 5 U. S., pouvant se conserver plusieurs mois si elles sont mises au frais et dans l'obscurité.

Les injections seront pratiquées à raison de deux par semaine et le traitement est commencé à la dose de 5 U. S. Il ne nous semble pas qu'il y ait avantage à pratiquer des doses inférieures. On fera cinq injections de 5 U. S. ; s'il n'y a pas d'amélioration on injectera 10 U. S., et on augmentera de 5 U. S. toutes les trois ou quatre injections, jusqu'à ce qu'on ait obtenu un bon résultat. Au cours de notre expérimentation nous avons employé plusieurs fois une progression rapide des doses et nous n'avons jamais eu d'accident grave d'intolérance. Cependant, si le malade accuse immédiatement après la piqûre une violente douleur au point d'injection, il vaut mieux diminuer la dose. Une recrudescence des douleurs dûes au néoplasme, dans les jours qui suivent le début du traitement, n'est pas un signe d'intolérance et certains auteurs prétendent même que cette recrudescence permet d'espérer un bon résultat, ce qui s'est vérifié dans deux de nos observations.

Quand on a obtenu la disparition des phénomènes douloureux, il n'y a pas intérêt à augmenter les doses de venin. Comme l'ont démontré Taguet et Dumatras, il existe un seuil, dose utile pour chaque malade, qu'il faut atteindre, mais qu'il ne faut pas dépasser.

Une seringue et une aiguille ordinaires servent à pratiquer les injections qui sont faites :

Soit sous-cutanées et à distance de la tumeur,

dans les régions sus-épineuses, deltoïdiennes, fessières supérieures.

Soit intra-tumorales.

Soit péri-tumorales.

Si l'on veut obtenir uniquement la sédation des algies, il vaut mieux employer la voie sous-cutanée. Si l'on cherche à provoquer la fonte tumorale décrite par Calmette chez la souris, et par Talguet chez l'homme, il faut, d'après ces auteurs, utiliser les voies intra et péri-tumorales.

Les injections seront faites, comme toutes les injections, après avoir soigneusement désinfecté la peau. Mais pour cette désinfection on n'emploiera pas la teinture d'iode, qui diminue la puissance du venin et provoque sa floculation; on aura recours à l'alcool ou à l'éther. Comme nous l'avons déjà noté en étudiant l'action des agents physiques et chimiques sur le venin de cobra pendant le traitement on s'abstiendra de donner au malade de l'iode (1), des iodures, des sels d'or ou d'argent, des sels radio-actifs et on ne le soumettra pas à des séances de radiothérapie et de radiumthérapie, qui, contrairement à ce qu'on avait cru tout d'abord, gênent l'action de la cobrathérapie. Il sera également préférable de ne pas avoir recours aux bar-

(1) Le Gac et Mauvoisin ont rapporté, à la Société de Médecine de Paris, le 12 octobre 1934, un cas de mort survenu à la suite d'injections de venin de cobra associées à des injections de Lipiodol.

biturIques ; mais on pourra utiliser la morphine si les douleurs sont intolérables.

Si nous n'avons jamais eu d'accident d'intolérance, cela ne veut pas dire que ces accidents n'existent pas. MM. Laignel-Lavastine et N.-T. Koressios ont signalé des diarrhées, des épistaxis et des troubles bulbaires qui ont toujours disparu après cessation des injections. Ces auteurs commencent leurs traitements par des doses de 1/10e de milligramme, ce qui correspond à 10 U. S. environ. Chaque malade ayant vis-à-vis du venin une sensibilité qui lui est propre et qu'il est impossible de connaître à l'avance, il est certainement préférable de débuter par 5 U. S.

La cobrathérapie n'a pas de contre-indications formelles ; cependant il faut s'assurer de l'intégrité des fonctions rénales et hépatiques ; les lésions de ces organes commandent la prudence.

Les résultats obtenus seront d'autant meilleurs, que le traitement aura été institué plus précocement.

RESULTATS OBTENUS AVEC LE VENIN DE COBRA EN THERAPEUTIQUE HUMAINE

A la suite de la publication par Laignel-Lavastine et N.-T. Koréssios de six observations de néoplasiques dont les douleurs avaient été calmées par des injections de venin de cobra à la dose de 0 mg. 10, Gosset a communiqué à l'Académie de Médecine, le 14 mars 1933, les résultats obtenus dans son service depuis octobre 1930 par les Docteurs Taguet et Monalesser. D'octobre 1930 à mars 1933, cent quinze cancéreux furent traités par le venin de cobra. Parmi ces malades nullement sélectionnés, il y avait des opérés récents, des opérés anciens, des inopérables, des sujets ayant subi sans succès des séances de radiothérapie et de radiumthérapie, des porteurs de tumeurs visibles et de tumeurs invisibles thoraciques ou abdominales.

Les douleurs furent presque toujours calmées dès la quatrième ou la cinquième injection, et bien souvent la morphine put être complètement supprimée. Cependant dans le cas de certaines lésions avancées de la vessie, du rectum, de l'utérus et de certaines

tumeurs pancréatiques et hépatiques le venin n'a eu aucune influence.

L'évolution des tumeurs fut très souvent ralentie. Il y eut même des stabilisations durables et, dans six cas, il y eut régression.

L'état général, même dans les cas où la douleur a été calmée, ne fut le plus souvent que peu modifié.

Depuis mars 1933 nombreuses furent les communications faites à différentes sociétés savantes, par différents auteurs, au sujet de l'action du venin sur les algies et les tumeurs malignes.

Le 8 décembre 1933, le Docteur Taguet publia, à la Société de Médecine de Paris, six cas dans lesquels il avait obtenu la disparition des douleurs et la régression des tumeurs.

Le 23 décembre 1933, le professeur Laignel-Lavastine rapportait, à la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris, quinze cas de sédation complète ou partielle des douleurs cancéreuses. Cet auteur signalait également la diminution d'œdèmes et attribuait ce phénomène à la baisse de la pression artérielle. Mais il affirmait n'avoir jamais vu la fonte tumorale.

Au début de son rapport, le Docteur Laignel-Lavastine nous dit avoir traité plus de deux cents cancéreux par le venin de cobra ; il serait intéressant de savoir quel avait été le pourcentage des succès et des échecs.

Le Docteur Pasqualine (Thèse Paris, 1933) a traité par le venin de cobra deux cancers du larynx, un cancer du voile du palais, trois épithéliomas de la langue, un lympho-épithélioma, un sarcome du nez, un épithélioma de l'oreille.

Chez ces 9 malades, il a obtenu :

7 fois la disparition des douleurs.

4 fois une amélioration de l'état général.

5 fois une action sur la tumeur.

Il a eu également deux échecs complets dans le traitement d'un épithélioma baso-cellulaire du larynx et d'un épithélioma de l'oreille.

Au Centre anti-cancéreux de Toulouse, nous avons traité par le venin de cobra deux épithéliomas du larynx, un cancer du sein avec métastase fémorale, un cancer du sein avec métastase vertébrale, un lympho-sarcome du cou, trois cancers du col utérin. Nous joignons à ces huit observations personnelles, deux observations que le Docteur Noguès a bien voulu nous communiquer et qui se rapportent à un séminome et à un cancer du rectum, qu'il a traités en collaboration avec le Professeur Ducuing.

OBSERVATIONS

Observation I

M... (Paul), 43 ans, chiffonnier, cancer du larynx.

Vu pour la première fois au Centre anti-cancéreux, le 29 janvier 1934.

L'interrogatoire nous apprend que son père est mort à 54 ans d'un cancer des fumeurs qu'il est lui-même fumeur et gros buveur de vin et d'apéritifs, qu'il a passé sept ans au Maroc où il a contracté le paludisme.

Il y a un an, en janvier 1933, en criant, le malade a éprouvé une sensation de rupture dans la gorge, suivie d'un enrouement qui, d'abord discret, est allé en augmentant. Peu à peu, à l'enrouement toujours croissant, s'est ajoutée une otalgie bilatérale prédominant à gauche.

Au début de décembre 1933, M... (Paul) a présenté plusieurs crachements de sang, qui l'ont décidé à aller à la consultation d'O. R. L. de l'Hôtel-Dieu, d'où il a été adressé au Centre anti-cancéreux, le 29 janvier 1934.

Il a perdu 10 kilogs en un an; l'appétit est cependant bon, mais le sommeil est très défectueux par suite de la douleur et d'une toux presque incessante.

La palpation révèle un ganglion dur, douloureux, peu

mobile au niveau de la grande corne gauche de l'os hyoïde. A droite on ne trouve aucune adénopathie.

Il y a disparition de la crépitation hyoïdienne et thyroïdienne. Le cartilage thyroïde est augmenté de volume.

La laryngoscopie montre un processus diffus intéressant la bande ventriculaire gauche et débordant sur le repli aryténo-épiglottique, au moment où il se jette sur le bord latéral de l'épiglotte. L'hémi-larynx gauche est immobilisé. Le sinus piriforme paraît intact. La corde vocale droite est découpée en dents de scie. (Dr Louis Ducuing).

Une biopsie est pratiquée et le résultat de l'examen histologique fait par le Docteur Bassal est le suivant :

Epithélioma spino-cellulaire en cordons lobulés anastomosés, avec quelques globes épidermiques, koryokinèses peu nombreuses, stroma constitué par un tissu conjonctif lâche.

Une seule séance de radiothérapie ayant provoqué une augmentation du tirage, une trachéotomie est pratiquée le 3 février 1934 et le malade quitte l'hôpital le 17 février, refusant tout traitement.

Il revient à la consultation le 13 avril.

L'appétit est maintenant défectueux, le sommeil difficile, les crachements sanglants sont abondants.

Les adénopathies cervicales sont bilatérales et volumineuses.

La laryncoscopie montre un œdème énorme, bouchant

complètement le puits laryngé et provenant probablement du repli aryténo-épiglottique gauche.

Les douleurs sont très violentes au niveau du larynx et du cou, elles s'irradient dans le bras gauche probablement par suite de compressions nerveuses par les masses ganglionnaires.

Après quatre séances de radiothérapie, le malade est mis à la cobra-toxine.

A cette date il pèse 58 kilogs.

Les urines émises dans les 24 heures oscillent entre 1.500 et 1.800 cm3. Elles ne contiennent ni sucre ni albumine.

La tension artérielle prise au Pachon est maxima : 15 et minima : 8.

L'urée sanguine est de 0 gr. 30 pour mille.

La glycémie de 1 gr. pour mille.

Le cholestérol du sang total est 2 gr. 40 pour mille.

Le cholestérol du plasma est 1 gr. 80 pour mille.

Le cholestérol des globules est 3 gr. 74 pour mille.

Examen hématologique :

Hémoglobine : 56 %.

Hématies : 4.346.000 par mm3.

Valeur globulaire : 0,67

Leucocytes : 16.400 par mm3.

Formule leucocytaire pour 100 leucocytes :

Polynucléaires neutrophiles	74.5
Lymphocytes	15
Grands mononucléaires	7
Polynucléaires éosinophiles	2

Polynucléraires basophiles 1.25
Myelocytes neutrophiles 0.25

Du 1er mai au 5 juillet 1934, dix-huit injections sous-cutanées de cobra-toxine furent pratiquées dans la région sus-épineuse :

Cinq injections de 5 U. S. du 1er au 20 mai.

Six injections de 10 U. S. du 20 mai au 14 juin.

Sept injections de 15 U. S. du 14 juin au 25 juillet.

La première injection provoqua une recrudescence des algies, qui diminuèrent d'intensité dès la troisième injection et disparurent complètement à la quatrième, pratiquée le 10 mai.

Le 5 juillet, l'examen du sang montre :

Hémoglobine : 46 %.
Hématies : 3.854.000 p. mm3.
Valeur globulaire : 0.60.
Leucocytes : 11.700 par mm3.

Formule leucocytaire pour 100 leucocytes :

Polynucléaires neutrophiles 69.75
Lymphocytes 15
Grands mononucléaires 5
Polynucléaires éosinophiles 4
Polynucléaires basophiles 1.75

Fin juillet, le malade partit pour Luchon sans nous avertir. Nous ne l'avons revu que le 5 octobre. Il nous apprit que ses douleurs avaient reparu quarante-cinq jours après la dernière injection et que depuis le 10 septembre elles n'avaient cessé d'augmenter sans atteindre toutefois leur acuité première.

Le traitement par le venin de cobra fut repris le 10 octobre et depuis cette date le malade reçoit 15 U. S. par semaine, en une fois. Les douleurs ont disparu à nouveau après deux injections.

Actuellement le malade qui ne souffre plus, s'alimente et dort normalement, cependant il continue à maigrir et ne pèse que 50 kilogs, il a donc perdu 8 kilogs en 9 mois.

La diurèse n'a pas été modifiée de façon appréciable. L'azotémie est de 0,50 au lieu de 0,30 et la glycémie de 1 gr. 10 au lieu de 1 gr.

Le cholestérol du sang total est de 2 gr. pour mille au lieu de 2,40 pour mille.

Le cholestérol du plasma est de 1 gr. 40 pour mille au lieu de 1,80 pour mille.

Le cholestérol des globules est de 3 gr. 17 pour mille au lieu de 3,74 pour mille.

Un examen hématologique fait le 25 octobre indique :

Hémoglobine : 49 %.
Hématies : 4.464.000 par mm3.
Valeur globulaire : 0.54.
Leucocytes : 11.000 par mm3.

Formule leucocytaire pour 100 leucocytes :

Polynucléaires neutrophiles	78
Lymphocytes	10,75
Grands mononucléaires	10,25
Polynucléaires éosinophiles	1
Polynucléaires basophiles	0

La laryngoscopie montre que les lésions laryngées n'ont

pas évolué depuis le début du traitement ; les adénopathies cervicales sont également stationnaires.

Conclusions. — *Le venin de cobra a fait disparaître, à deux reprises, les douleurs. L'évolution de la tumeur semble avoir été ralentie, mais l'état général décline de jour en jour.*

Au cours du traitement, il s'est produit une baisse de la tension artérielle, l'hémoglobine est passée de 57 % *à* 48 %, *la valeur globulaire est tombée de* 0,67 *à* 0,54, *il y a diminution du cholestérol du sang, le nombre des éosinophiles s'est élevé à* 4 % *pour retomber à* 1 %. *L'azotémie est montée de* 0,30 *à* 0,50 *pour mille et la glycémie de* 1 *gr. à* 1 *gr.* 10 *pour mille.*

Observation II

C... (Antonio), 57 ans, cancer de l'épiglotte.

Vu pour la première fois au Centre anti-cancéreux, le 26 mars 1934.

Rien à signaler dans ses antécédents.

Il y a un an environ, le malade a éprouvé dans la gorge une douleur siégeant au niveau de l'os hyoïde avec otalgie à droite. Cette douleur s'accompagnait de sialorrhée et de toux légère, mais il n'y a pas eu de crachement sanglant.

Le 11 avril 1934, le malade, amaigri, ne pèse que 55 kilogs au lieu de 62 kilogs en 1933.

L'appétit et le sommeil sont défectueux.

La déglutition des aliments strictement liquides est difficile.

A l'examen du malade on constate que la crépitation laryngée a disparu, la membrane thyro-hyoïdienne a une rigidité anormale.

La laryngoscopie montre l'épiglotte constituée par un volumineux bourrelet. Les vallécules sont en partie comblées par une infiltration venant de l'épiglotte, sur la face postérieure de celle-ci on remarque un processus ulcéro-végétant. Les replis aryténo-épiglottiques ont conservé toute leur mobilité. (Dr Louis Ducuing).

Une biopsie est pratiquée au niveau de la face postérieure de l'épiglotte ; le résultat de l'examen histologique est le suivant : épithélioma spino-cellulaire en cordons anastomosés, avec quelques petits globes cornes ; kariokinèses peu nombreuses, stroma constitué par du tissu conjonctif lâche (Dr Bassal).

Le 29 mars 1934 l'urée sanguine est de 0 gr. 65 pour mille.

Un traitement par collier supportant des tubes de radium est institué, mais il doit être interrompu au bout de dix-sept jours, à la suite d'une poussée de congestion pulmonaire.

Le 27 juillet, le malade est hospitalisé de nouveau. Il a perdu 10 kilogs depuis avril 1934 et ne pèse plus que 45 kilogs. Il présente un léger tirage qui disparaît complètement sous l'influence du repos au lit et du sirop de morphine. La palpation ne révèle aucune adénopa-

thie cervicale. La laryngoscopie montre un tissu cicatriciel ayant remplacé en grande partie les lésions initiales ; mais une propagation s'est produite vers le puits laryngé, les deux bandes ventriculaires ainsi que les parois du vestibule sont recouvertes de tissu ulcéro-végétant.

Un traitement par collier de radium est encore essayé, mais la dyspnée va en augmentant et une trachéotomie doit être pratiquée d'urgence le 7 août.

Le malade est alors soumis à des séances de radiothérapie pénétrante. Après dix-neuf séances l'état général est mauvais, la déglutition est de plus en plus douloureuse et la laryngoscopie ne montre aucune modification de la tumeur laryngée.

C...., souffrant de plus en plus, le traitement par la cobra-toxine est institué le 10 septembre 1934.

A cette date le malade pèse 45 kilogs.

La quantité d'urine émise dans les 24 heures est d'environ 1.200 cm3, ces urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

La tension artérielle prise au Pachon est, maxima : 12, minima : 6,5.

Le 10 octobre, la glycémie est de 1 gr. 20 pour mille.

L'urée sanguine est de 0 gr. 45 pour mille.

L'examen hématologique indique :

Hémoglobine : 56 %.

Hématies : 4.774.000 par mm3.

Valeur globulaire : 0,60.

Leucocytes : 14.100 par mm3.

Formule leucocytaire pour 100 leucocytes :

Polynucléaires neutrophiles	62.25
Lymphocytes	20
Grands mononucléaires	12
Polynucléaires éosinophiles	2.50
Polynucléaires basophiles	0.25

Du 10 septembre au 4 novembre 1934 quatorze injections sous-cutanées de cobra-toxine furent pratiquées dans la région sus-épineuse :

Cinq injections de 5 U. S.
Cinq injections de 10 U. S.
Deux injections de 15 U. S.
Deux injections de 20 U. S.

Ces injections ne semblent pas avoir fait diminuer de façon appréciable l'intensité des douleurs.

Pendant le traitement, malheureusement trop court, les lésions laryngées restèrent stationnaires.

Conclusions. — *Il est certain que le venin de cobra n'a eu aucune action sur les douleurs et il est bien difficile de dire si l'on peut lui attribuer la stabilisation des lésions laryngées.*

Observation III

O... (Emilie), 58 ans, squirrhe atrophique du sein gauche avec métastase fémorale gauche.

Du 28 janvier au 5 février 1926 la malade fut traitée pour une ulcération de la grandeur d'une pièce de cinquante centimes siégeant sur le cadran supéro-externe

du sein gauche et ne s'accompagnant pas d'adénopathie axillaire par un appareil moulé contenant trente-deux tubes de 5 mgr. de radium. Ce traitement avait amené, le 26 septembre 1926, la disparition de l'ulcération, et aucune adénopathie n'était apparue.

Le 2 juin 1931, une opération de Halsted est pratiquée par le Docteur Miginiac. Le résultat de l'examen histologique de la tumeur fut : épithélioma pseudo-glandulaire devenant atypique en certains points. Architecture en cordons tantôt étroitement serrés, tantôt largement espacés. Stroma constitué par du tissu conjonctif dense, scléreux, avec, en certains points, d'énormes proliférations élastiques qui semblent étouffer le néoplasme. (Dr Bassal).

Le 5 janvier 1932, la cicatrice du sein est parfaite, on ne perçoit aucune adénopathie axillaire ou sus-claviculaire, mais la malade se plaint de violentes douleurs s'irradiant dans tout le membre inférieur gauche. Une radiographie montre une métastase fémorale située au-dessous du grand trochanter. Six séances de radiothérapie pénétrante sont alors pratiquées au Centre anti-cancéreux, mais n'ont aucune influence sur les douleurs.

Le 14 mai 1934 les douleurs fémorales étant de plus en plus violentes, le traitement par le venin de cobra est institué.

A cette date, l'état général est mauvais.

La malade pèse 50 kilogs.

La quantité d'urine, émise dans les 24 heures, oscille entre 1.300 et 1.500 cm3.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

La tension artérielle prise au Pachon est de 12 pour la mx. et 6 pour la mn.

L'urée sanguine est de 0 gr. 40 pour mille.

La glycémie de 1 gr. pour mille.

L'examen hématologique indique :

Hémoglobine : 56 %.

Hématies : 3.710.000 par mm3.

Valeur globulaire : 0.76.

Leucocytes : 4.400 par mm3.

Formule leucocytaire pour 100 leucocytes :

Polynucléaires neutrophiles	68.25
Lymphocytes	7.25
Grands mononucléaires	9
Polynucléaires éosinophiles	3.75
Polynucléaires basophiles	1.75

Du 14 mai 1934 au 30 juillet, dix-huit injections sous-cutanées de cobra-toxine furent pratiquées :

Cinq injections de 5 U. S. du 14 au 30 mai.

Cinq injections de 10 U. S. du 30 mai au 14 juin.

Trois injections de 15 U. S. du 14 au 30 juin.

Trois injections de 20 U. S. du 30 juin au 18 juillet.

Deux injections de 25 U. S. du 18 au 30 juillet.

Nous n'avons jamais noté de signes d'intolérance, mais les douleurs ne furent nullement modifiées et l'état général n'a cessé de s'aggraver.

Le 25 juillet :

La malade pesait 43 kilogs, elle avait donc perdu 7 kilogs depuis le 14 mai.

La quantité d'urine, émise dans les 24 heures, n'avait

pas variée. Les urines ne contenaient ni sucre, ni albumine.

L'urée sanguine était toujours de 0 gr. 40 pour mille et la glycémie de 1 gr. pour mille.

La formule sanguine n'avait pas subi de modification, mais la valeur globulaire était tombée de 0,76 à 0,70.

Conclusions. — *Echec complet de la thérapeutique par le venin de cobra, qui n'a agi ni sur les douleurs, ni sur les tumeurs, ni sur l'état général. Pendant le traitement, il ne s'est produit aucune modification de la diurèse, de l'azotémie, de la glycémie et de la tension artérielle, mais la valeur globulaire est tombée de* 0,76 *à* 0,70.

Observation IV

C... (Jeanne), 53 ans, cancer du sein, avec métastase vertébrale.

Vue pour pour la première fois au Centre anti-cancéreux en mars 1933.

Opérée en 1927, à l'âge de 47 ans pour une tumeur du sein gauche, avec rétraction du mamelon.

En 1930, récidive ayant nécessité une seconde intervention.

En 1932, nouvelle récidive pour laquelle une application de radium fut pratiquée. (Ces traitements ayant été faits dans une clinique privée nous n'avons que peu de renseignements à leur sujet).

En mars 1933 :

L'examen montre une petite tumeur du volume d'une noisette siégeant sur la cicatrice de la seconde opération,

près de la région axillaire gauche. Cette tumeur, dure, adhérente à la peau, n'est pas mobilisable sur le plan profond.

La palpation révèle des adénopathies axillaires, sus-claviculaires et carotidiennes gauches multiples.

La malade accuse de vives douleurs cervicales rendant les mouvements de rotation de la tête impossibles, alors que la flexion et l'extension sont conservées.

Une radiographie met en évidence une métastase au niveau des trois premières vertèbres cervicales.

De mars 1933 à mai 1934 trente-deux séances de radiothérapie furent pratiquées. Ces séances qui agissaient momentanément sur l'évolution des lésions cancéreuses n'agirent jamais sur les douleurs.

Le 5 mai 1934, date à laquelle fut commencé le traitement par le venin de cobra, voici quel était l'état de la malade :

L'inspection de la région thoracique montre à gauche une ulcération ayant 6 cm. de long sur 2 cm. de haut. Autour de cette plaie on remarque des nodules traduisant la propagation par voie lymphatique, et dont le volume varie de celui d'un pois à celui d'une amande.

Les adénopathies sus-claviculaires et carotidiennes gauches ont augmenté de volume depuis mars 1933, tandis que les adénopathies axillaires sont stationnaires.

Le bras gauche présente une atrophie musculaire d'un centimètre, l'index est déformé en fuseau. Les mouvements de tout le membre sont difficiles, la force musculaire est très diminuée.

A droite, le sein volumineux présente au niveau de son cadran inféro-interne des plaques de lymphangite cancéreuse rouges et douloureuses. On trouve, à la palpation, deux ganglions axillaires, petits, durs et mobiles, un ganglion sus-claviculaire et un ganglion carotidien du volume d'une noisette.

La malade accuse des douleurs de plus en plus violentes au niveau du cou, de l'épaule et du bras gauches.

Elle pèse 55 kilogs.

La quantité d'urine, émise dans les 24 heures, varie de 1.200 à 1.400 cm3.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

La réaction de Bordet-Wasserman est négative.

L'urée sanguine est de 0 gr. 40 pour mille.

La glycémie est de 1 gr. 30 pour mille.

Le cholestérol du sang total est de 2 gr. 80 pour mille.

Le cholestérol du plasma de 2 gr. 70 pour mille.

Le cholestérol des globules de 3 gr. pour mille.

La formule sanguine est la suivante :

Hémoglobine : 66 %.

Hématies : 4.712.000 par mm3.

Valeur globulaire : 0,70.

Leucocytes : 6.200 par mm3.

Formule leucocytaire pour 100 leucocytes :

Polynucléaires neutrophiles	62.25
Lymphocytes	21
Grands mononucléaires	8.75
Polynucléaires éosinophiles	6.25
Polynucléaires basophiles	1.75

Du 5 mai au 20 août 1934, date à laquelle la malade a quitté Toulouse, 20 injections de cobra-toxine furent pratiquées :

Cinq injections de 5 U. S. du 5 au 23 mai.

Trois injections de 10 U. S. du 23 mai au 3 juin.

Quatre injections de 15 U. S. du 3 juin au 29 juin.

Huit de 20 U. S. du 29 juin au 20 août.

Le traitement fut repris le 5 octobre et depuis lors 25 U. S. sont faites chaque semaine.

Chaque fois, la moitié de la dose est injectée par voie sous-cutanée dans la région sus-épineuse et l'autre moitié intra-tumorale, dans deux nodules voisins, toujours les mêmes. Les douleurs disparurent complètement dès la cinquième injection, et ne reparurent que le 15 septembre, soit vingt-cinq jours après l'interruption du traitement. Du 15 septembre au 5 octobre, date à laquelle les injections furent reprises, elles ne cessèrent d'augmenter. Deux doses de 25 U. S. suffirent pour les faire disparaître.

Le processus néoplasique ne fut jamais influencé par le venin de cobra et les nodules dans lesquels étaient pratiquées les injections n'ont subi aucune modification.

L'état général décline lentement.

Le 10 octobre :

La malade pèse 50 kilogs, elle a donc perdu 5 kilogs en trois mois, cet amaigrissement continue, et le 1er décembre elle ne pèse que 48 kilogs.

L'urée sanguine est de 0,60 au lieu de 0,40.

On ne note aucune modification de la diurèse, de la glycémie, de cholestérinémie, de la tension artérielle.

Trois formules sanguines pratiquées au cours du traitement indiquent une légère diminution de l'hémoglobine et de la valeur globulaire, le nombre des globules rouges restant le même.

Le nombre des éosinophiles, au contraire, passe de 6,25 % à 9 % le 26 juillet et à 18,25 le 7 novembre.

Conclusions. — *Le venin de cobra a calmé à deux reprises les douleurs, mais même en injections intra-tumorales, il est resté sans effet sur les lésions cancéreuses et l'état général n'a pas été amélioré. Durant le traitement, il ne s'est produit aucune modification appréciable de la diurèse, de la glycémie, de la cholestérinémie, de la tension artérielle ; mais l'azotémie est passée de* 0,40 *à* 0,60, *la valeur globulaire s'est légèrement abaissée et les éosinophiles sont passés de* 6,25 % *à* 18,25 %.

Observation V

S... 24 ans, sarcome fibro-blastique du cou.

Vu pour la première fois au Centre anti-cancéreux, le 26 janvier 1934.

L'interrogatoire ne révèle rien de particulier dans les antécédents héréditaires ou collatéraux du malade, qui a toujours été de faible constitution. Marié, il est père de quatre enfants, tous en bonne santé.

En janvier 1933, S... a remarqué une tumeur sus-claviculaire gauche, grosse comme une noix et absolument indolore. Cette tumeur est restée stationnaire jusqu'en

décembre 1933, mais à partir de cette date, elle s'est développée très rapidement et est devenue douloureuse.

Le 26 janvier 1934 on constate au-dessus du tiers interne de la clavicule gauche, une masse du volume d'un œuf de poule qui, à la palpation, apparaît molle, non fluctuante et peu mobilisable sur le plan profond. La peau qui recouvre cette tumeur sans lui adhérer est d'une teinte violacée.

Le malade accuse des douleurs lancinantes, qui s'irradient au cou, à l'épaule et dans tout le membre supérieur gauche.

Une biopsie est pratiquée, l'examen histologique montre un sarcome fibro-blastique. (Dr Bassal).

L'état général est encore bon, l'auscultation pulmonaire ne révèle rien d'anormal, le foie et la rate ne paraissent pas augmenter de volume.

Douze séances de radiothérapie sont pratiquées et font diminuer momentanément le volume de la tumeur, sans influencer les douleurs.

Le 28 mai 1934, date à laquelle les injections de venin sont commencées, la tumeur cervicale a les dimensions suivantes : hauteur 6 cm., diamètre antéro-postérieur 9 cm., diamètre transversal 8 cm. Elle est très douloureuse spontanément et à la pression, le contact de la veste ne peut être toléré et les douleurs s'irradient à l'épaule et au bras gauche.

L'inspection du thorax montre une circulation collatérale très marquée avec prédominance à gauche. Le

foie, très douloureux à la pression, déborde la douzième côte de 5 cm. sur la ligne mamelonnaire. Le malade présente une gêne respiratoire intense qu'accompagne une toux incessante.

Une radiographie indique un envahissement néoplasique de tout le médiastin.

S... pèse seulement 45 kilogs et nous dit avoir perdu 5 kilogs en six mois.

La quantité d'urine émise dans les 24 heures est d'environ 1 litre, ces urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Urée sanguine : 0 gr. 45 pour mille.

La tension artérielle prise au Pachon est, mx : 13 et mn. : 6,5.

La réaction de Bordet-Wasserman est négative dans le sérum sanguin.

La formule sanguine est la suivante :

Hémoglobine : 66 %.

Hématies : 5.084.000 par mm3.

Valeur globulaire : 0,66.

Leucocytes : 6.300 par mm3.

Formule leucocytaire pour 100 leucocytes :

Polynucléaires neutrophiles	68
Lymphocytes	18.75
Grands mononucléaires	11
Polynucléaires éosinophiles	1.5
Polynucléaires basophiles	0.75

Du 1er juin au 16 juillet, 10 injections sous-cutanées de cobra-toxine furent faites dans la région sus-épineuse :

Trois de 5 U. S.

Sept de 10 U. S.

La première injection provoqua une recrudescence des douleurs, qui diminuèrent dès la troisième piqûre, pour disparaître complètement après la quatrième.

Malheureusement, la tumeur cervicale ne cessa de s'accroître et l'état général s'aggrava de jour en jour. Des adénopathies cervicales droites, une ascite, une hydrocèle gauche firent leur apparition. A partir du 10 juillet la quantité d'urine émise dans les 24 heures, ne dépassait pas 200 cm3 et ces urines contenaient une grande quantité d'albumine.

Le malade mourut, le 22 juillet, soit soixante-deux jours après le début du traitement par la cobra-toxine, sans que les douleurs aient reparu.

Il est regrettable qu'une nouvelle numération globulaire n'ait pas été pratiquée.

Conclusions. — *Le venin de cobra a été dans ce cas un excellent analgésique, mais il n'a eu aucune action sur l'évolution du sarcome ni sur l'état général.*

Pendant le traitement il s'est produit une diminution de la diurèse, avec apparition d'albumine pouvant s'expliquer par l'extension du processus néoplasique.

Observation VI

L..., 50 ans, cancer du col utérin.

Vue pour la première fois au Centre anti-cancéreux, le 21 septembre 1932.

La malade nous dit présenter depuis deux mois, des pertes sanguinolentes presque journalières et souffrir au moment des mictions et des défécations.

Toucher vaginal :

Le vagin est diminué de profondeur, les culs-de-sac ont presque totalement disparu, sauf le postérieur.

Le col est déformé, la lèvre antérieure dure, infiltrée, est augmentée de volume et présente des nodosités ; la lèvre postérieure est ulcérée et déchiquetée.

Le corps utérin est augmenté de volume ; le fond pouvant être palpé deux centimètres au-dessus de la symphise pubienne.

L'exploration vaginale ramène du sang.

Ces renseignements sont confirmés par l'examen au speculum.

Toucher rectal :

Les paramètres sont infiltrés, l'envahissement prédomine à gauche.

Une biopsie est pratiquée sur la lèvre antérieure et le résultat de l'examen histologique est : épithélioma spinocellulaire. (Dr Bassal).

Un traitement par le radium est institué, les applications étant faites par voies abdominale, intra-vaginale et intra-cervicale.

A la suite de ce traitement les hémorragies disparaissent pendant trois mois.

Le 7 janvier 1934, L... ayant eu de nouvelles pertes, six séances de radiothérapie sont pratiquées.

En mars de violentes douleurs pelviennes et sciatiques gauches ramènent la malade au Centre anti-cancéreux.

Le traitement par le venin de cobra est commencé le 24 avril.

A cette date, L... pèse 47 kilogs.

La quantité d'urine émise dans les 24 heures est d'environ 1.100 cm3. Ces urines ne contiennent pas d'albumine, mais contiennent du sucre.

L'urée sanguine est de 0 gr. 40 pour mille.

La glycémie est de 1 gr. 75 pour mille.

Le cholestérol du sang total est de 2 gr. 25 pour mille.

Le cholestérol du plasma est de 2 gr. 40 pour mille.

Le cholestérol des globules est de 2 gr. pour mille.

La tension artérielle prise au Pachon est mx : 13, mn. 6.

La formule sanguine indique :

Hémoglobine : 66 %.

Hématies : 4.102.000 par mm3.

Valeur globulaire : 0,80.

Leucocytes : 8.000 par mm3.

Formule leucocytaire pour 100 leucocytes :

Polynucléaires neutrophiles	74.75
Lymphocytes	17.25
Grands mononucléaires	7.25
Polynucléaires éosinophiles	0.75
Polynucléaires basophiles	0
Myélocytes neutrophiles	0.25

Du 25 avril au 10 août 1934, 25 injections sous-cuta-

nées de venin furent pratiquées dans la région fessière supérieure gauche :

Cinq injections de 5 U. S.

Quatre injections de 10 U. S.

Quatre injections de 20 U. S.

Cinq injections de 25 U. S.

Sept injections de 30 U. S.

Les douleurs sciatiques et surtout leurs paroxysmes disparurent dès les premières injections, mais les douleurs pelviennes ne firent qu'augmenter d'intensité.

Des pertes sanglantes et abondantes reparurent le 1er août 1934. L'examen local ne mit en évidence aucune modification, mais l'état général devint de plus en plus mauvais et la malade voulut repartir chez elle le 10 août.

Fin juillet, elle ne pesait plus que 38 kilogs, elle avait donc perdu 9 kilogs en trois mois.

Depuis le début du traitement, il n'y avait pas eu de modification de la diurèse, de l'azotémie, de la glycémie, de la tension artérielle et de la formule sanguine.

Conclusions. — *L'action du venin sur les douleurs n'a été que partielle et s'est limitée aux algies sciatiques. La cobra-toxine n'a eu aucune influence sur l'évolution de la tumeur et sur l'état général. Pendant le traitement, il n'y a eu aucune modification importante de la diurèse, de l'azotémie, de la glycémie, de la cholestérinémie, de la tension artérielle et de la formule sanguine.*

Observation VII

P..., 43 ans, cancer sur col utérin restant.

Vue pour la première fois au Centre anti-cancéreux, le 26 janvier 1934.

Malade, chez qui une hystérectomie sub-totale a été pratiquée, il y a 23 ans, à la suite d'un avortement molaire.

P..., présente depuis novembre 1933 des pertes continuelles, mais peu abondantes et se plaint de douleurs violentes au moment des mictions et des défécations. Ces symptômes s'accompagnent de dégoût alimentaire et d'amaigrissement.

Toucher vaginal :

Le vagin est diminué de longueur ; les culs-de-sac sont supprimés.

Le moignon cervical est creusé d'une ulcération dans laquelle on peut introduire facilement l'extrémité de l'index. Cette ulcération est limitée par des bords durs présentant des nodosités surtout au niveau de la lèvre postérieure.

L'exploration vaginale ramène du sang.

Toucher rectal :

Le paramètre gauche est entièrement infiltré, alors que le droit est moins atteint.

Le résultat de l'examen histologique fait après biopsie est : épithélioma spino-cellulaire. (Dr Bassal).

Un traitement par le radium est institué par voie ab-

dominale et intra-vaginale. Et au bout de quinze jours, le 12 février, la malade quitte l'hôpital.

Trois mois après, le 30 avril 1934, de violentes douleurs lombaires, pelviennes et sciatiques étant apparues, elle revient à la consultation.

Le toucher vaginal montre, en plus des lésions déjà décrites précédemment, un croissant d'infiltration au niveau du tiers supérieur de la paroi postérieure du vagin. Cet examen ramène toujours du sang.

Le toucher rectal ne révèle aucune modification depuis le 23 janvier 1934.

Le traitement par le venin de cobra est commencé le 2 mai 1934.

A cette date, la malade pèse 75 kilogs.

La quantité d'urine émise en 24 heures, oscille entre 1.400 et 1.600 cm3, ces urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

La réaction de Bordet-Wasserman est négative dans le sérum sanguin.

La tension artérielle prise au Pachon est mx. : 13, mn. : 7.

L'urée sanguine est de 0 gr. 50 pour mille.

La glycémie est de 1 gr. 10 pour mille.

Le cholestérol du sang total est de 2 gr. 20 pour mille.

Le cholestérol du plasma est de 1 gr. 85 pour mille.

Le cholestérol des globules est de 2 gr. 81 pour mille.

Formule sanguine :

Hémoglobine : 75 %.

Hématies : 4.898.000 par mm3.

Valeur globulaire : 0,77.

Leucocytes : 9.800 par mm3.

Formule leucocytaire pour 100 leucocytes :

Polynucléaires neutrophiles	74
Lymphocytes	12.25
Grands mononucléaires	6.50
Polynucléaires éosinophiles	6
Polynucléaires basophiles	0.25
Myélocytes neutrophiles	0.25

Du 2 mai au 20 août, vingt-cinq injections sous-cutanées de cobra-toxine furent pratiquées dans la région fessière supérieure :

Cinq injections de 5 U. S.
Quatre injections de 10 U. S.
Quatre injections de 15 U. S.
Trois injections de 20 U. S.
Trois injections de 25 U. S.
Trois injections de 35 U. S.
Trois injections de 40 U. S.

Malgré la progression rapide des doses nous n'avons jamais eu de signes d'intolérance, si ce n'est à deux reprises une violente douleur au point d'injection, qui disparut au bout d'une heure.

Les algies lombaires et sciatiques s'amendèrent à la sixième injection pour disparaître à la onzième, mais les douleurs pelviennes ne furent nullement influencées par la cobra-toxine.

L'envahissement des paramètres n'a cessé de progresser au cours du traitement.

L'état général se maintint bon jusqu'au 1er août ; à cette date, la malade n'avait perdu qu'un kilog et pesait 74 kilogs. Depuis le 2 mai, il ne s'était produit aucune modification importante de la diurèse, de l'azotémie, de la glycémie et de la tension artérielle.

Trois numérations globulaires pratiquées au cours du traitement n'ont pas montré de variations appréciables de la formule sanguine, si ce n'est une baisse de l'hémoglobine, qui est tombée de 75 % à 65 % le 26 juillet, et de la valeur globulaire qui était de 0,77 le 27 avril, de 0,65 le 10 juillet, de 0,68 le 26 juillet.

Cette malade a quitté Toulouse le 20 août 1934 et les injections de venin n'ont pas été continuées chez elle. Nous avons appris qu'elle avait eu des hémorragies abondantes en septembre et que son état s'était subitement aggravé.

Conclusions. — *Le venin a fait disparaître les douleurs lombaires et sciatiques, mais il a été sans influence sur les douleurs pelviennes, sur l'évolution de la tumeur et sur l'état général. Au cours du traitement, il ne s'est produit aucune modification importante de la diurèse, de l'azotémie, de la glycémie et de la tension artérielle, mais la valeur globulaire est passée de* 0,77 *à* 0,65, *pour remonter à* 0,68, *tandis que l'hémoglobine tombait de* 75 % *à* 65 %.

Observation VIII

B..., 56 ans, cancer du col utérin.

Vue pour la première fois au Centre anti-cancéreux, le 15 novembre 1933.

Rien à signaler dans les antécédents héréditaires, collatéraux ou personnels. La ménopause remonte à 1926.

Depuis six mois, la malade présente des pertes rouges intermittentes, s'accompagnant de douleurs abdominales et d'amaigrissement, bien que l'appétit soit conservé.

Toucher vaginal :

La structure du col est profondément modifiée. La lèvre antérieure, bourgeonnante, comble le cul-de-sac correspondant. La lèvre postérieure également bourgeonnante est ulcérée sur sa moitié gauche. Le cul-de-sac droit est diminué de profondeur et moins souple que normalement. Le cul-de-sac gauche a à peu près entièrement disparu, à son niveau on sent une plaque dure, irrégulière, s'étendant sur le tiers supérieur du vagin. Le cul-de-sac postérieur est comblé par le noyau déjà décrit. Le col est peu mobile.

L'examen ramène du sang.

Le speculum confirme les renseignements donnés par l'exploration digitale.

Toucher rectal :

Le paramètre gauche est entièrement infiltré, alors que le droit est un peu moins atteint.

Une biopsie est pratiquée sur la lèvre inférieure, le résultat de l'examen histologique du fragment prélevé est : épithélioma intermédiaire en cordons anastomosés ; kariokinèses rares, stroma constitué par du tissu conjonc-

tif, généralement dense, fortement infiltré par endroit de lymphocytes et de plasmocytes. (Dr Bassal).

Des applications de radium sont pratiquées par voie abdominale, pré-cervicale et intra-cervicale et la malade quitte le Centre anti-cancéreux le 10 janvier 1934.

Elle est revenue quatre mois après, le 7 mai 1934. Son état général est alors très mauvais. Les pertes qui avaient disparu après le traitement par le radium ont reparu. Les douleurs abdominales, toujours violentes, s'accompagnent de douleurs du type sciatique bi-latérales. L'appétit est très défectueux.

Le toucher vaginal montre un vagin en infundibulum. Le col sclérosé a perdu toute mobilité.

Le toucher rectal, très douloureux, révèle l'envahissement total des deux paramètres.

Le traitement par le venin de cobra est commencé le 10 mai 1934.

A cette date :

La malade pèse 60 kilogs.

La quanité d'urine émise dans les 24 heures, oscille aux environs de 1 litre. Ces urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

L'urée sanguine est de 0 gr. 32 pour mille.

La glycémie est de 1 gr. 10 pour mille.

La tension artérielle prise au Pachon est de 12 mx., 7 mn.

La réaction de Bordet-Wasserman est négative dans le sérum sanguin.

Formule sanguine :

Hémoglobine : 58 %.
Hématies : 4.748.000 par mm3.
Valeur globulaire : 0,62.
Leucocytes : 5.400 par mm3.

Formule leucocytaire pour 100 leucocytes :

Polynucléaires neutrophiles	73
Lymphocytes	14
Grands mononucléaires	5
Polynucléaires éosinophiles	7.75
Polynucléaires basophiles	0.25

Du 10 mai au 16 juillet 1934, 14 injections de cobratoxine furent pratiquées dans la région fessière supérieure :

Cinq injections de 5 U. S.
Quatre injections de 10 U. S.
Quatre injections de 15 U. S.
Une injection de 20 U. S.

Lors des deux premières injections, la malade a accusé une vive douleur locale. Les injections suivantes ont été indolores. Malgré le traitement les douleurs n'ont pas diminué d'intensité.

Les touchers, tant le rectal que le vaginal n'ont pas montré de modification des lésions néoplasiques.

L'état général s'est aggravé et les pertes ont augmenté d'abondance. La malade a perdu quatre kilogs en deux mois. Il ne s'est produit aucune modification notable de la diurèse, de l'azotémie, de la glycémie, mais la tension artérielle est tombée de 12 mx, 7 mn. à 10 mx. 6 mn.

La malade ayant subitement abandonné le traitement, une nouvelle formule sanguine n'a pas été pratiquée.

Conclusions. — *Echec complet de la cobrathérapie, qui n'a agi ni sur les douleurs, ni sur la tumeur, ni sur l'état général. Il ne s'est produit au cours du traitement aucune modification appréciable de la diurèse, de l'azotémie et de la glycémie, mais la tension artérielle est tombée de* 12 *mx.*, 7 *mn. à* 10 *mx.*, 6 *mn.*

Observation IX

(Docteur Noguès)

C..., 47 ans, séminome.

Homme vigoureux, officier colonial, atteint depuis longtemps de trypanosomiase.

Au début de l'année 1932, le malade a présenté une augmentation de volume de la bourse droite, qui fut attribuée à une hématocèle. Il se fit opérer en avril 1932 et c'est au cours de l'intervention qu'on découvrit la tumeur testiculaire, dont l'analyse histologique révéla la nature maligne. Le testicule droit fut aussitôt enlevé.

Quatre mois après, en septembre, des douleurs pelviennes violentes accompagnées d'adénopathies multiples inguinales droites et gauches, rétro-crurales, lombaires, axillaires, cervicales firent leur apparition ; le malade fut hospitalisé au Val-de-Grâce en décembre 1932 et des séances de radiothérapie profonde furent pratiquées sans aucun résultat durable. Le malade revint à Toulouse, le 5 février 1933. Il souffrait sans arrêt, en particulier

au niveau des trajets nerveux abdominaux-génitaux, génitaux-cruraux et cruraux. La thérapeutique par le venin de cobra fut aussitôt instituée avec du venin fourni par l'Institut Pasteur.

Les injections de venin furent pratiquées à raison de 0 mgr. 1, puis de 10 U. S., tous les quatre ou cinq jours.

Les douleurs disparurent dès les premières injections, et malgré un état général déclinant de jour en jour et l'apparition d'une métastase splénique, elles ne reparurent pas jusqu'à la mort, survenue deux mois après, le 15 avril 1933.

Conclusions. — *Le venin a eu une action analgésique parfaite, mais il n'a eu aucune influence sur l'état général et sur l'évolution de la tumeur ; une métastase splénique est apparue au cours du traitement.*

Observation X

(Docteur Noguès)

S..., 47 ans, cancer du rectum.

Syphilitique et hémorroïdaire ancien.

En mai 1933, hémorragie rectale abondante, qui fait diagnostiquer un cancer de l'anus.

Deux mois après, en juillet 1933, le Professeur Ducuing pratique un anus iliaque et trois semaines après une résection périnéale du rectum.

En décembre 1933, récidive locale avec envahissement rapide de tout le petit bassin, s'accompagnant de crises douloureuses paroxystiques se produisant principalement

à deux heures du matin et à six heures du soir. Ces crises rendaient le malade très irascible et à certains moments sa dépression était telle qu'on craignait le suicide.

Le 15 décembre 1933, le traitement par le venin de cobra fut institué, et il fut continué jusqu'à la mort, survenue en juin 1934, par suite de la cachexie toujours croissante. Les injections furent successivement de 5, 10 et 15 U. S. Les douleurs disparurent dès les premières injections de 5 U. S.

Conclusions. — *Le venin a eu une action analgésique parfaite, mais son influence sur l'état général et sur la tumeur a été nulle.*

ETUDES DES OBSERVATIONS

Sur dix cas :

Cinq fois les douleurs ont complètement disparu.

Deux fois elles ont été calmées de façon partielle.

Trois fois elles n'ont pas été modifiées.

Une fois les lésions néoplasiques ont paru se stabiliser pendant quelques mois.

Les injections de venin n'ont jamais été suivies de signes d'intoxication, se montrant à cet égard supérieures à l'emploi journalier de la morphine ou de l'opium sous une autre forme.

Conformément aux observations de MM. Laignel-Lavastine, Gosset et Pasqualine, le pouvoir analgésique du venin s'est toujours manifesté dès les premières injections et à des doses faibles : 5 ou 10 U. S. Quand des doses de 20 ou 25 U. S. sont demeurées sans action, sans perdre tout espoir, il nous semble qu'on est en droit de prévoir un échec de la thérapeutique.

Les observations I et IV nous ont montré que l'effet analgésique du venin était quelquefois très durable, puisque ces deux malades n'ont recommencé à souffrir que quarante-cinq jours après l'interruption du traitement.

A deux reprises (observations I et V) les injections de cobra-toxine provoquèrent une recrudescence des douleurs, qui précéda de peu leur disparition. Il est utile de connaître ce phénomène, d'ailleurs signalé par tous les auteurs, pour ne pas s'en inquiéter et, surtout, ne pas interrompre le traitement. Il ne faut pas confondre cette recrudescence des algies avec les douleurs plus ou moins violentes, localisées au point d'inoculation, qui doivent être considérées, le plus souvent, comme un signe d'intolérance indiquant que la dose a été trop élevée.

Dans les conclusions de l'observation I nous disons que les lésions néoplasiques semblent avoir été stabilisées ; en effet, non seulement ces lésions n'ont pas évolué, mais elles se sont détergées et recouvertes d'une membrane d'aspect cicatriciel. Malheureusement, notre traitement ne remonte qu'au mois de mai, soit à huit mois, et les processus néoplasiques, même livrés à eux-mêmes, n'évoluent pas toujours de façon régulière ; seule l'épreuve du temps pourrait nous permettre d'affirmer que nous nous trouvons en présence d'une stabilisation définitive ou même d'une régression. Contre la stabilisation à laquelle l'examen laryngoscopique autorise à conclure, il y a la progression de l'amaigrissement difficile à expliquer, si l'on ne tient pas compte du cancer, puisque le sujet qui ne souffre plus, dort et s'alimente normalement.

Nous n'avons pas obtenu par les injections intra-tumorales (observation IV) la fonte des nodules cancéreux. L'action du venin sur la tumeur d'après ce qui résulte de nos observations et des expériences de différents auteurs, particulièrement de celles de Laignel-Lavastine, nous paraît devoir être considérée comme exceptionnelle.

On peut se demander pourquoi le cancer humain ne réagit pas aussi bien que celui de la souris au venin de cobra. Tout d'abord, comme l'a noté le Professeur Calmette dans sa communication à l'Académie des Sciences, ces deux cancers sont de nature fort différente. D'autre part, on n'a jamais employé chez l'homme des doses proportionnellement égales à celles supportées par la souris. Cet animal reçoit, en effet, par voie intra-tumorale et à chaque injection, un dizième de la dose mortelle, ce qui ferait approximativement 350 U. S. pour un individu de poids normal. Ces 350 U. S. ne pourraient être pratiquées chez l'homme qu'après des mois de traitement, car, faites d'emblée, elles provoqueraient sans aucun doute de graves accidents d'intolérance.

Nous avons également recherché si le venin de cobra avait une action sur la tension artérielle, la formule sanguine, la diurèse, l'azotémie, la glycémie.

Nous avons noté d'une façon inconstante une baisse de la pression sanguine (observation I et VIII), baisse qui suivant les travaux de Laignel-Lavastine, Wurmser et Koressios peut être attribuée à la cobrathérapie, mais qui nous semble pouvoir également s'expliquer dans ces cas par la progression de la cachexie.

Dans deux de nos observations (I et IV) nous avons signalé une augmentation du nombre des éosinophiles, augmentation déjà signalée par Royer, au cours de ses expérimentations sur des chiens. Mais le pourcentage des polynucléaires éosinophiles est souvent modifié dans les formules leucocytaires des cancéreux.

Dans 4 observations nous avons noté une baisse de la valeur globulaire, mais celle-ci nous semble devoir être attribuée plutôt à l'aggravation de l'état général qu'à la cobrathérapie.

Nous n'avons jamais noté de modifications appréciables de la diurèse, de la glycémie, imputables aux injections de venin.

Deux fois (observations I et IV) nous avons signalé une augmentation de l'azotémie augmentation qui peut d'ailleurs être expliquée par l'aggravation de l'état des malades.

Le venin de cobra est donc avant tout un analgésique, ce qui suffit largement à justifier son em-

ploi chez les cancéreux dont les douleurs transforment trop souvent les derniers mois en un long supplice. En les empêchant de souffrir nous leur permettons de se faire illusion sur leur sort et la devise du médecin n'a-t-elle pas toujours été : « Guérir quelquefois, soulager souvent, consoler toujours ».

CONCLUSIONS

1° Les injections de venin de cobra à doses thérapeutiques sont sans danger, à condition d'éviter les incompatibilités médicamenteuses ;

2° Dans un certain nombre de cas le venin est capable d'amener la disparition complète ou partielle des algies cancéreuses ;

3° Au début d'un traitement, il est impossible de dire si l'on aura un succès ou un échec ;

4° Quand le venin agit sur les douleurs, son action moins rapide que celle de la morphine, est beaucoup plus durable et ne s'accompagne d'aucun des troubles graves dûs à l'opium et à ses dérivés ;

5° L'action du venin sur la tumeur, fréquente chez la souris, doit être considérée comme exceptionnelle chez l'homme ;

6° Aux doses thérapeutiques, chez les cancéreux, le venin ne semble pas avoir d'action marquée sur la

diurèse, sur l'azotémie, la glycémie, la formule sanguine et la tension artérielle.

7° Sans en attendre de guérison on peut essayer le traitement par le venin de cobra, dans un but analgésique, chez tous les cancéreux qui souffrent.

Vu : *Le Président de la thèse*,
J. DUCUING.

Vu : *Le Doyen*,
BARDIER

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 7 Mars 1935.

Pour le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
Le Vice-Président,
MARSAN

BIBLIOGRAPHIE

Boer (D.). — Contribution à l'étude du venin de cobra comme antalgique (Thèse Paris, 1935).

Bouquet (H.). — Le venin de cobra et le cancer (*Monde Médical*, 1-15 septembre, p. 901).

Calmette (A.). — Etude expérimentale sur le venin de naja tripudians (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, tome 6, p. 160).

— Contribution à l'étude du venin des serpents (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, tome 8, p. 275).

— Contribution à l'étude des venins (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, tome 9, p. 225).

— Sur l'action hémolytique du venin de cobra (Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences, 1902, tome 134, p. 146).

Calmette (A.), Saenz (A.) et Costil (L.). — Effet du venin de cobra sur les greffes cancéreuses et sur le cancer spontané (adéno-carcinome de la souris (Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences, tome 197, n° 3, p. 205).

Dieulafé (L.). — Les animaux venimeux et l'emploi thérapeutique de leur venin (*Gazette Médicale du Sud-Ouest*, avril 1934, p. 299).

Dieulafé (L.) et (R.). — Venin de cobra et cancer (*Toulouse Médical*, n° 9, 1er mai 1934).

Ducuing. — Précis de cancérologie (Masson, 1933).

DUMATRAS. — Recherches sur la ricine, les toxalbumines et les venins (*Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale*, n° 438, mars 1933).

— Essais biologiques au sujet du venin de cobra (*Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale*, n° 439, avril 1933).

GOSSET. — Le traitement des algies et des tumeurs par le venin de cobra (Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences, 6 mars 1933, tome 196, p. 880).

GŒBEL. — Contribution à l'étude de l'hémolyse par le venin de cobra (Comptes rendus des séances de la Société de Biologie, 1905, tome 58, p. 422).

GUEYTAT. — Sur deux cas de cancer traités par les méthodes combinées des extraits de cancer et de venin de cobra (*Lyon Médical*, n° 6, février 1934, p. 166).

HALPHEN, DJIROPOULOS et PASQUALINI. — Utilisation du venin de cobra dans la thérapeutique des cancers pharyno-laryngés (Société laryngologique des Hôpitaux de Paris, 20 novembre 1933).

HOUSSAY et SORDELLI (A.). — Action des venins de serpents sur la coagulation du sang *in vivo* (Comptes rendus des séances de la Société de Biologie, 1919, tome 82, p. 1029).

ISRAEL. — Sur l'hémolyse par le venin de cobra, mécanisme et application à la clinique (Thèse, Lille, 1920-1921).

LAIGNEL-LAVASTINE, WURMSER et KORESIOS (N.-T.). — Le mécanisme physiologique de l'action hypotensive

du venin de cobra (*Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 23 mars 1934).

Laignel-Lavastine et Koresios (N.-T.). — Traitement des algies cancéreuses par le venin de cobra (*Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 7, 6 mars 1933, p. 274).

Noc (F.). — Propriétés physiologiques des différents venins de serpents (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, tome 18, p. 387).

Orticoni. — Traitement des algies et des tumeurs par le venin de cobra (*Presse Médicale*, 20 janvier 1934, p. 112).

Pasquelini. — Le venin de cobra dans la thérapeutique des cancers pharyngo-laryngés (Thèse, Paris, 1934, n° 80).

Phisalix. — Animaux venimeux et venins (Masson, 1922).

Piton. — Lipoïdes de peau de vipère, cancer, diurèse (Thèse, Toulouse, 1933-1934).

Ravina (A.). — Les applications thérapeutiques du venin de serpents (*Presse Médicale*, n° 1, 1934, p. 4).

Royer. — Etudes des cellules sanguines de l'hémoglobine, de la bilirubine, urobiline, dans l'anémie hémolytique par le venin de cobra ou la lysocithine (Comptes rendus des séances de la Société de Biologie, 1926, tome 95, p. 1.375).

Taguet (Ch.). — Le traitement des tumeurs et des algies par le venin de cobra (Comptes rendus des

séances de l'Académie des Sciences, n° 12, mars 1933, p. 880).

— Le venin de cobra dans la cure des algies et des tumeurs (*Bulletin et Mémoires de la Société de Médecine de Paris*, n° 8, 29 avril 1933).

TAGUET (Ch.) et MONAELESER. — Traitement des algies et tumeurs par venin de cobra (*Bulletin des séances de l'Académie de Médecine*, 1933, tome 109, n° 11, p. 371).

TAGUET (Ch.) et ROUSSEAU. — Considérations biologiques et biochimiques sur le venin de cobra employé dans les algies cancéreuses et les tumeurs malignes (*Les Néoplasmes*, tome 12, n° 4, juillet 1933, pp. 232-249 et 291-300).

TAGUET (Ch.), DUMATRAS et ROUSSEAU. — Le venin de cobra (Edition de la Cobratoxine).

VIAUD GRAND MARAIS. — Emploi de la vipère et du venin de serpent comme moyens thérapeutiques (*Gazette des Hôpitaux*, 1869, tome 42, p. 321).

Imprimerie du Sud-Ouest. 6, rue Ste-Ursule. Toulouse